INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº29

BUSCA REALIZADA EM 13 DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

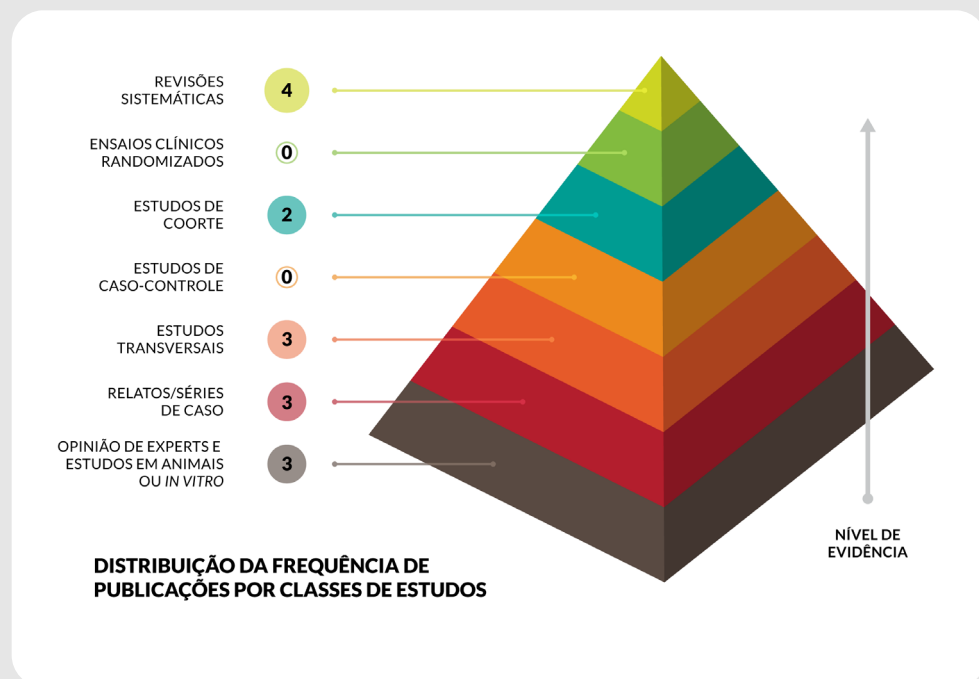
OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 15 ARTIGOS E 10 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

HIDROXICLOROQUINA

META-ANÁLISE RÁPIDA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Trata-se de uma metanálise rápida (MAR), para avaliar se a toxicidade ocular e o comprometimento da visão são efeitos colaterais da terapia com hidroxicloroquina. Os autores defendem que rápido acesso às evidências é crucial em tempos de crise e por isso fizeram uma MAR combinando uso de inteligência artificial com triagem humana, cujo resultado foi obtido em 30 minutos. Como resultado, identificaram 11 estudos que analisaram a toxicidade ocular como efeito colateral e estimaram a incidência em 3,4% (IC 95%: 1,11 - 9,96). Segundo os autores, a heterogeneidade entre os achados individuais do estudo foi alta e a interpretação do resultado deve levar isso em consideração.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 3/16 critérios foram atendidos. O objetivo principal do artigo é defender o uso da inteligência artificial para levantamento de evidências. Apesar de ser uma ferramenta em potencial para auxiliar na avaliação de riscos para tomada de decisões, muitos fatores não foram levados em consideração, o que refletiu na baixa pontuação da avaliação de qualidade do artigo. Ressalta-se também o fato de o artigo estar em base *pré-print*, não tendo sido avaliado por pares ainda. Portanto seus resultados devem ser interpretados com cautela.

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Uma avaliação sistemática foi realizada para fortalecer o monitoramento contínuo da relação benefício-risco para cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, no que concerne à redução da carga viral. Após a revisão inicial e a remoção de duplicatas, 15 artigos foram revisados para determinar se eles atendiam a todos os critérios de inclusão; 3 artigos foram incluídos na avaliação final. Uma diferença significativa de risco (RD) entre a hidroxicloroquina e o grupo comparador (padrão de atendimento) foi encontrada em apenas um estudo (RD = 0,58, IC 95%: 0,17 a 0,98). A diferença de risco não foi significativa para os outros dois estudos (RD =-0,07, IC 95%:-0,75 a 0,61; RD = 0,08, IC 95%: -0,74 a 0,91). Além disso, não foi identificada diferença significativa de risco entre a hidroxicloroquina e o grupo comparador (padrão de atendimento) para o risco de testes anormais da função hepática (LFTs) (RD = 0,07, IC 95%:-0,28 a 0,41). Baseado nas análises feitas, nenhuma conclusão pode ser feita sobre o perfil de risco-benefício da hidroxicloroquina ou cloroquina no tratamento de COVID-19 em comparação com o padrão de tratamento, placebo ou outros tratamentos no momento.[2]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 6/16 critérios foram atendidos (3 critérios não eram aplicáveis, pois não foi realizada metanálise), refletindo baixa qualidade metodológica. Deve-se ressaltar que o número de estudos avaliados é pequeno, que muitos passos para a condução de uma boa revisão sistemática não foram cumpridos e que os próprios estudos analisados (Gautret *et al.*, Chen *et al.* e Huang *et al.*) possuem limitações. Ainda é necessário aguardar o fim de ensaios clínicos randomizados para avaliar o risco-benefício do uso da hidroxicloroquina e cloroquina.

GLICOCORTICOIDES

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ITÁLIA, CANADÁ, REINO UNIDO, CHINA E ESPANHA*

Foi realizada uma revisão sistemática sobre a eficácia do uso de corticosteroides no tratamento da COVID-19. Foram incluídos 542 participantes de quatro estudos, o percentual de pacientes que usavam corticosteroides variou de 7,6 a 44,9%. Dois estudos relataram achados negativos em relação ao uso de corticosteroides em pacientes com COVID-19, em um deles, o grupo tratado com corticosteroides apresentou o dobro de risco de ser admitido em UTI; no outro, a duração da presença de RNA viral em *swabs* e fezes foi quase o dobro do observado nos controles. Outro estudo com 137 participantes não relatou nenhum benefício em relação a progressão da doença em curto prazo, com uso de metilprednisolona intravenosa (30-80 mg/dia). Apenas um dos estudos, com 201 participantes com diferentes estágios de pneumonia por COVID-19, observou que, nas formas mais graves, o uso da dose padrão de metilprednisolona reduziu significativamente o risco de morte em 62% (HR: 0,38; IC95%: 0,2-0,72, p=0,003). Os autores concluíram que a literatura disponível até o momento não incentiva totalmente o uso de corticosteroides na COVID-19, porém, alguns achados sugerem que a metilprednisolona poderia diminuir a taxa de mortalidade em formas mais graves, e que futuros ensaios clínicos em andamento são necessários para entender melhor o papel dos corticosteroides na COVID-19.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo atendeu 7/14 critérios aplicáveis, refletindo baixa qualidade metodológica. Os principais pontos negativos foram não disponibilização da lista de artigos excluídos e respectivas justificativas, não inclusão do risco de viés dos estudos, e também não abordagem da heterogeneidade dos estudos incluídos.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE \ *TAIWAN*

A revisão sistemática incluiu cinco estudos, focados nos benefícios da hidroxicloroquina isoladamente ou em combinação com azitromicina, para o tratamento de COVID-19. Havia um total

de 677 participantes. Para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos, foi empregado o escore médio de *Downs* e *Black*, avaliado em 19, com variação entre 18 e 22 (uma pontuação mais alta indica menos viés). Apenas dois ensaios foram incluídos para a metanálise de efeito na depuração antiviral, na qual os autores relatam não ter evidências para verificar se a hidroxicloroquina com ou sem azitromicina foi eficaz (OR = 1,95 [IC 95%: 0,19 a 19,73], I-quadrado = 62%). Quanto ao tratamento realizado apenas com hidroxicloroquina, a metanálise mostrou um incremento de 1,74 vezes em comparação com o grupo controle ao avaliar a depuração viral (IC 95%: 0,51 a 5,91; I-quadrado = 35%). Um estudo comparou a eficácia da terapia combinada de hidroxicloroquina e azitromicina com o grupo controle e os autores indicaram que houve uma redução na carga viral quando a terapia combinada foi usada (OR = 27,18 [IC 95%: 1,29 a 574,32]). A análise combinada implicou uma tendência de que o tratamento com hidroxicloroquina com ou sem azitromicina foi eficaz na redução da carga viral (OR = 1,72 [IC 95%: 0,26 a 11,50]; I-quadrado = 49%). Os autores fizeram análise de subgrupos de acordo com o estado clínico inicial de sintomas e de acordo com a idade. No entanto, o estudo contém erros graves de interpretação das medidas de associação usadas e intervalos de confiança bastante largos. Na metanálise para comparar os efeitos antivirais do uso de hidroxicloroquina ou combinada com azitromicina, os autores indicam inclinação de mais benefícios em relação à redução da carga viral no grupo de combinação (OR = 9.94 [IC 95%: 0,47 a 210,41]). Os autores reportam não haver viés de publicação de acordo com gráfico de funil. Os autores concluem dizendo que a hidroxicloroquina pode mostrar benefícios na depuração virológica e redução no risco de progressão da doença; que a terapia combinada de hidroxicloroquina e azitromicina parece mostrar um efeito sinérgico, além disso o uso de hidroxicloroquina foi associado a um aumento da mortalidade.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, somente 8 de 16 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica baixa. A pergunta da revisão sistemática não foi estruturada de acordo com o acrônimo PICO, não teve protocolo realizado a priori, a extração de dados não foi realizada em duplicata. Ademais, os autores não providenciaram a lista de estudos excluídos com os motivos de exclusão. O risco de viés dos estudos incluídos foi realizado por uma ferramenta pouco conhecida, em detrimento a ferramentas validadas consagradas como a ferramenta de Risco de Viés da Cochrane. As fontes de financiamento dos estudos individuais não foram descritas. A heterogeneidade entre os estudos foi altíssima, e suas possíveis fontes não foram investigadas. Apesar de realizar análise de viés de publicação, esta foi erroneamente empregada, pois essa análise somente deve ser realizada a partir de 10 estudos, e não com 5. Dessa forma, o viés de publicação pode existir e não ter sido identificado. Além das demais limitações, o estudo realizou metanálise com 1 estudo para alguns desfechos, o que é equivocado e também pode incorrer em viés. Os intervalos de confiança das estimativas sumarizadas são extremamente largos e há vários erros de interpretação das análises estatísticas. Logo, apesar de o estudo se intitular uma revisão sistemática, o nível de confiança dos seus resultados é baixo e deve ser interpretado com cautela.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA (IECA) E BLOQUEADORES DE RECEPTORES (BRA) DE ANGIOTENSINA

COORTE \ *REINO UNIDO*

Neste estudo, os autores descrevem uma coorte conduzida com 1200 pacientes com COVID-19 (confirmada por RT-PCR) e hipertensos, com objetivo de verificar se o uso dos fármacos anti-hipertensivos da classe dos Inibidores da Enzima Conversora de Angiontensina (IECA) ou Bloqueadores de Receptores de angiotensina-2 (BRA) aumentaram o risco de infecção grave por COVID-19. A hipótese avaliada pelos pesquisadores é de que os IECA e os BRA podem aumentar os níveis dos receptores ACE2, responsáveis pela entrada do SARS-COV-2 na célula do hospedeiro, aumentando, assim, o risco de quadros mais graves de COVID-19. Para tal, foram utilizados como desfechos as admissões em UTI dentro de 21 dias a partir do início dos sintomas e o número de óbitos. Os autores informaram que 415 dos 1.200 pacientes (34,6%) necessitaram de internação em UTI ou morreram dentro desses 21 dias. Um total de 399 pacientes (33,2%) estavam em tratamento crônico com IECA ou BRA, além de serem significativamente mais velhos e apresentarem mais comorbidades que os demais pacientes. Após análise dos dados, os autores relataram que o tratamento com IECA/BRA não foi associado a um aumento nas taxas de desfechos graves, com ajuste (OR = 0,63; IC 95%: 0,47-0,84; p <0,01), ou sem ajuste para idade, sexo e comorbidades (OR = 0,83; IC 95%: 0,64-1,07). Baseado nesses achados, os autores concluem que não houve evidências de aumento da gravidade dos quadros de COVID-19 em pacientes hospitalizados, sob tratamento anti-hipertensivo crônico com IECA ou BRA.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8/11 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Embora o uso de IECA/BRA tenha sido verificado por meio anotações clínicas, cartas ambulatoriais e pedidos de medicamentos, existe a possibilidade de não adesão ao tratamento por parte dos pacientes, fato que não foi abordado no estudo. Em adição, a influência de outros medicamentos de uso crônico, como as estatinas, é um fator de confusão que não foi considerado nas análises estatísticas. Não fica claro, no artigo, se todos os pacientes tiveram o período de seguimento concluído. Por fim, uma vez que o estudo foi realizado em pacientes com COVID-19 que necessitaram de hospitalização, o efeito do tratamento crônico com IECA/BRA em casos de pacientes com infecção menos grave por SARS-CoV-2 requer mais estudos.

HIDROXICLOROQUINA, REMDESIVIR, ESTEROIDES, PLASMA CONVALESCENTE E ANTICOAGULANTES

COORTE PROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Trata-se de uma coorte (retrospectiva e prospectiva) com o objetivo de descrever a evolução clínica de mulheres grávidas acometidas por COVID-19 em condições severas e/ou críticas, conduzido em 12 instituições entre 5 de março e 20 de abril de 2020. O desfecho primário observado foi o

tempo de internação (mediana), e desfechos secundários observados foram necessidade de oxigenação suplementar, intubação, cardiomiopatias, parada cardíaca, óbito e momento do parto. Foram incluídas 64 pacientes, 44 em situação severa e 20 críticas. As pacientes foram tratadas com hidroxicloroquina (81%), remdesivir (25%) e esteroides (23%). Todas pacientes dos casos críticos e 61% em situação severa receberam anticoagulantes, enquanto uma paciente em estado crítico recebeu plasma convalescente. Não foram observados óbitos. Considerando a mediana dos dados, o tempo até admissão hospitalar após o início dos sintomas foi de 7 dias (IQR 5-9); dia 8 (IQR: 5-10) para início de oxigenação suplementar; dia 9 (IQR: 6-11,5) para intubação em apenas estado crítico; dia 8 (IQR: 6-10) para tratamento com hidroxicloroquina; dia 10,5 (IQR: 8,8-12,5) para tratamento com remdesivir; dia 13 (IQR: 9-17) para descontinuação de oxigenação suplementar e dia 15 (IQR: 11,5-20) para resolução dos sintomas de COVID-19. Parto foi observado com mais frequência no dia 10 (IQR: 6-1). Sobre evolução clínica, a melhora do estado de saúde foi mais lento nas pacientes críticas. Interrupção de oxigenação suplementar: mediana dia 12 (IQR 8-16) *vs.* dia 17 (IQR 14-22), p=0,014; interrupção de febre: dia 9 (IQR: 6-10) *vs.* 17,5 (IQR: 14- 20,5), p <0,00001; melhora dos sintomas: dia 13,5 (IQR: 10-18,5) *vs.* 20 (IQR: 15,5-22), p=0,029. Com relação ao desfecho primário, pacientes em estado severo estiveram hospitalizadas durante 6 dias (IQR: 4,3-7) *vs.* 12 (IQR: 7-16) em casos críticos (p=0,0031). Ocorreram 33 partos, 34% de casos severos e 85% críticos. Quinze gestantes em situação crítica tiveram parto pré-termo. Gestantes em estado crítico tiveram idade gestacional média menor até o parto (32±4 semanas *vs.* 37±2, p<0,0001). De 33 neonatos, apenas 1 testou positivo para COVID-19, mas sem relação com transmissão vertical. Houve 1 caso de parada cardíaca e nenhum caso de cardiomiopatia.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação metodológica *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 5/11 critérios foram atendidos, demonstrando baixa qualidade metodológica. Não houve acompanhamento de boa parte das pacientes, e 13 no total continuaram internadas. Cinquenta por cento das pacientes não foram acompanhadas até o parto, limitando o entendimento sobre o efeito da COVID-19 durante a gestação, principalmente no que diz respeito às implicações sobre os neonatos. Adicionalmente, não há indicação das doses implementadas de cada um dos fármacos administrados, impedindo uma interpretação da eficácia do tratamento nos dois grupos acompanhados.

MEDICAMENTOS ANTIMALÁRICOS

ESTUDO ECOLÓGICO \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS E CATAR*

Nesse estudo, os autores correlacionaram os casos de COVID-19 com o uso de medicamentos antimaláricos em países endêmicos e não-endêmicos para malária. Os países endêmicos selecionados foram: Nigéria, Congo, Moçambique, Índia e Uganda. Nesses países, é frequente a utilização de antimaláricos pela população. Já os países não-endêmicos selecionados foram: China, Estados Unidos, Itália e Espanha. A incidência (Índia = 0,000; Congo = 0,000; Nigéria = 0,000; Moçambique = 0,000; Uganda = 0,000 *vs.* Itália = 0,133; Espanha = 0,120; China = 0,005; Estados Unidos = 0,024;

p = 0,02) e a taxa de mortalidade (Índia = 0,000; Congo = 0,000; Nigéria = 0,000; Moçambique = 0,000; Uganda = 0,000 *vs.* Itália = 0,013; Espanha = 0,008; China = 0,000; Estados Unidos = 0,000; *p* = 0,04) por COVID-19 foram significativamente menores nos países que fazem uso frequente de drogas antimaláricas. Deste modo, os autores concluem que o uso de medicamentos antimaláricos podem ser usados de maneira profilática para proteger a população da infecção por SARS-CoV-2.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar estudos ecológicos. A metodologia desse estudo é fragilmente descrita. Nenhum fator de confusão, muito comum em estudos transversais, foi mencionado. Apesar da afirmação dos autores sobre a proteção de populações em países que fazem uso frequente de medicamentos antimaláricos, o desenho equivocado do estudo e a simplória análise estatística apresentada impossibilitam tal conclusão.

LOPINAVIR/RITONAVIR, HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *COREIA DO SUL*

Os autores realizam a descrição a partir dos registros em prontuários das características de 98 pacientes, positivos para SARS-COV-2 e atendidos em um serviço de saúde na Coreia do Sul até março de 2020. A idade média foi de 55,4±17,1; 70,4% tinham idade maior que 50 anos; 38,8% tinha mais de uma comorbidade; 30,6% (30/98) tinha hipertensão; 11,2% (11/98) tinha doença cardiovascular e 13,3% (13/98) foram admitidos na UTI. Todos os pacientes receberam antibióticos e 99% (97/98) receberam a associação de Lopinavir/ritonavir. A Hidroxicloroquina foi utilizada em 80,6% (79/98) dos pacientes e glicocorticoides, em 18,4% (18/98), sendo que esta última terapêutica estava mais presente em pacientes na UTI. Entre os biomarcadores, a proteína C reativa estava elevada em 67,8% (61/98) pacientes. Os maiores níveis de citocinas pro-inflamatórias (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, IFN-γ e TNF-α) estavam presentes em pacientes na UTI. Dos 98 pacientes admitidos, 30,6% (30/98) receberam alta e 5,1% faleceram (5/98) e os demais pacientes avaliados no estudo permanecem no Hospital. Este estudo identificou muitos preditores que antecipam os cuidados dos pacientes e os direcionam para a U.T.I e demonstrou que os níveis altos de citocinas pró-inflamatórias ocorrem em pacientes na U.T.I.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, foram atendidos 7/8 critérios. Os autores trazem, de forma ampla e detalhada, as caraterísticas dos pacientes avaliados no período selecionado. Entretanto, os desfechos dos pacientes não foram avaliados, pois no período selecionado muitos dos pacientes estavam ainda hospitalizados. O delineamento de estudo com coleta de dados retrospectiva traz maior risco de viés. Os autores enfatizam que uma das limitações que eles consideram é a realização do estudo em único serviço de saúde, configurando o número de pacientes pequeno.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA, REMDESIVIR, TOCILIZUMABE E PLASMA CONVALESCENTE

TRANSVERSAL \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Foi realizado um estudo transversal com a caracterização inicial da infecção por COVID-19 em crianças internadas em Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas (UTIP) norte-americanas. O estudo incluiu 48 crianças, sendo 25 (52%) do sexo masculino, mediana de idade de 13 anos (4,2-16,6). O número de crianças com comorbidades foi elevado, sendo 24 pacientes (50%) com 1 comorbidade, 8 (17%) com 2 e 9 (19%) com 3 ou mais. Ao todo, 39 pacientes (81%) necessitaram de suporte respiratório, 21 (44%) não invasiva, e 18 (38%) necessitaram de ventilação endotraqueal ou traqueostomia. Intervenções ventilatórias adjuvantes ou terapias extracorpóreas foram necessárias em 6 crianças (13%). Quanto ao tratamento, 28 (61%) foram terapias direcionadas, sendo a hidroxicloroquina a mais frequente isoladamente (11/28, 39%) ou em combinação (10/28, 36%), também foram usados azitromicina, remdesivir, tocilizumabe e plasma convalescente. Dois casos morreram e 15 (31%) permaneciam hospitalizados no final do estudo, 3 deles ainda necessitando de suporte ventilatório e 1 recebendo ECMO. A mediana de tempo de internação na UTIP foi de 5 dias (IQR: 3-9) dias e de hospitalização geral foi de 7 dias (IQR: 4-13). Os autores concluíram que existe alta carga da COVID-19 em crianças, porém, os casos graves são menos frequentes do que em adultos, e que as comorbidades também parecem ser importantes em crianças.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, foram atendidos 6/8 critérios. Um aspecto importante do estudo foi evidenciar a gravidade da COVID-19 em crianças. Além disso, os próprios autores destacaram que o uso de medicamentos direcionados ao tratamento específico da COVID-19 contidos no artigo foram descritivos apenas, a segurança e efetividade devem ser demonstradas em ensaios clínicos.

MEDICAMENTOS DIVERSOS

RELATO DE CASO \ *BAHREIN*

O estudo apresenta o tratamento da COVID-19 de um homem de 63 anos. O paciente com histórico de hipertensão, diabetes, cardiopatia isquêmica e doença renal terminal, apresentou sintomas da COVID-19 três dias após sua esposa ter sido diagnosticada com a doença. Após agravamento do quadro clínico, o paciente foi internado e uma terapia com lopinavir/ritonavir, ribavirina, azitromicina e hidroxicloroquina foi iniciada. Além dessa terapia, que durou 14 dias, o paciente também recebeu vancomicina e meropenem por 10 dias e oseltamivir por 5 dias. As dosagens foram ajustadas devido à doença renal terminal do paciente. Após melhora clínica, o paciente foi transferido para a enfermaria, onde permaneceria por mais 14 dias em observação.[10]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram contemplados, revelando boa qualidade metodológica. Não há descrição detalhada das características demográfica do paciente. Além disso, apesar do quadro clínico extremamente frágil do paciente e da utilização de sete medicamentos para tratar a COVID-19, nenhum efeito adverso foi observado pelos pesquisadores.

PLASMAFERESE TERAPÊUTICA

SÉRIE DE CASOS \ *TURQUIA*

Neste artigo, os autores relatam os resultados do tratamento por plasmaferese de seis pacientes graves com COVID-19 (confirmados por TC de tórax e PCR-RT), que apresentavam meningoencefalite autoimune durante a internação na UTI. De um total de 53 pacientes em terapia intensiva, 29 necessitaram de intubação endotraqueal com ventilação mecânica invasiva. Comprometimento do Sistema Nervoso Central (SNC), investigado por imagens de ressonância magnética (RM) e exames de punção lombar, foi diagnosticado em 6 (20,6%) dos 29 pacientes intubados, que não recobravam a consciência após interrupção da sedação. A plasmaferese com albumina foi iniciada nesses pacientes, e realizada em dias alternados, na hipótese de um envolvimento auto-imune do SNC. Os pacientes recuperaram a consciência após o 3º ciclo (Caso 1), 2º ciclo (Caso 2) e 1º ciclo (Casos 4 e 6) da plasmaferese, e puderam ser extubados e receber alta da UTI para uma enfermaria normal. Após o 1º ciclo de plasmaferese, o quadro clínico no Caso 3 piorou, com febre refratária em torno de 40,5 °C e níveis de ferritina que atingiram o pico de 15.669 ng/mL. O paciente 3 evoluiu para parada cardíaca, seguida de óbito. A terapia no caso 5 continuou na UTI após 5 ciclos de plasmaferese, após reativação de uma infecção por citomegalovírus. A melhora laboratorial mais marcante após a plasmaferese foi observada nos níveis séricos de ferritina em pacientes com melhora clínica. Os resultados de RM foram reversíveis em três pacientes que apresentaram anormalidades na primeira semana. Em conclusão, os autores enfatizam a importância de suspeitar de envolvimento neurológico em pacientes com COVID-19 gravemente afetados e destacam o potencial benefício da plasmaferese nesses pacientes. Além disso, os resultados do líquido cefalorraquidiano observados apontam para uma hipótese de envolvimento auto-imune mediada por anticorpos para as meninges e para o parênquima cerebral durante infecção grave por COVID-19. Mais estudos são necessários para apoiar ou refutar essa hipótese e, assim, indicar a abordagem terapêutica nesses pacientes.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 6/10 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica razoável. Um critério não pode ser aplicado, uma vez que não houve análise estatística de dados no estudo. Não ficou claro, no artigo, se a inclusão dos participantes foi de forma consecutiva, nem se houve inclusão completa de pacientes. Não foram claramente reportadas as informações demográficas do(s) local(is)/clínica(s) onde o estudo foi executado.

ARBIDOL, CEFOPERAZONA/SULBACTAM E METILPREDNISOLONA

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Nesse estudo, os autores relatam o caso de uma mulher de 75 anos com diagnóstico de COVID-19, complicada por infarto cerebral agudo. No dia 5 de fevereiro, a paciente foi internada após apresentar tosse, fadiga, falta de ar, hemoptise e diarreia. Nesse mesmo dia, foi diagnosticada com COVID-19 grave. Imediatamente iniciou-se a terapia com arbidol (0,2 g três vezes ao dia) como antiviral, cefoperazona/ sulbactam (2,0 g/1,0 g três vezes ao dia) para tratamento com antibióticos, metilprednisolona (40 mg, uma vez por dia) para tratamento anti-inflamatório, tratamentos sintomáticos e de suporte. Uma semana após entrada no hospital e início do tratamento para COVID-19, a paciente demonstrou melhora clínica gradual. No entanto, no dia 20 de fevereiro, ela foi diagnosticada com infarto cerebral agudo e trombose venosa profunda em ambos os membros inferiores. No dia 13 de março, após melhora clínica oriunda de tratamento sintomático, a paciente recebeu alta. O infarto cerebral agudo é uma doença extrapulmonar rara e poucos casos foram relatados em pacientes com COVID-19. Além disso, elevados níveis de dímero D ocasionaram a trombose venosa na paciente.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram contemplados, revelando ótima qualidade metodológica. Apesar das características demográficas da paciente não terem sido descritas, trata-se de um excelente estudo que acrescenta mais evidências das complicações da COVID-19 grave.

TERAPIAS DIVERSAS

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA E ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, cloroquina, corticosteroides, tocilizumabe, plasma convalescente, terapia com células mesenquimais, terapia com ervas, IECA/BRA: Os autores trazem uma descrição sobre a fisiopatologia da COVID-19, embora esta ainda não esteja totalmente esclarecida, sabe-se que o SARS-CoV-2 desenvolve uma severa lesão pulmonar e complicações cardíacas com a ação deste vírus de forma sistêmica. Os autores descrevem os principais tratamentos a partir de diversos mecanismos de ação e que estão sendo utilizados globalmente na COVID-19. Terapia antiviral: 1) remdesivir, ainda sem resultados conclusivos sobre sua eficácia e segurança. 2) lopinavir/ritonavir: não mostrou benefício significativo no primeiro estudo clínico randomizado. Anti-inflamatório/ imunoregulatórios: 1) hidroxicloroquina/cloroquina, atentar-se ao potencial cardiotóxico que não deve ser negligenciado e o risco de arritmia. 2) corticosteroides possuem ainda resultados controversos devido ao seu potencial de aumentar a predisposição às infecções secundárias no ambiente hospitalar e complicações ao longo prazo, ao mesmo tempo que traz benefício em inibir a inflamação, bem como a lesão aos órgãos. Atualmente, usada em pacientes mais graves que produzem uma intensa resposta do sistema imune. 3) tocilizumabe: inibe a IL-6, embora ainda não esteja comprovada a sua

eficácia na COVID-19. Inibidores da ECA /bloqueadores receptores de angiotensina (BRA): ainda há dados controversos entre eles aumentarem a suscetibilidade da infecção por SARS-CoV-2 e o efeito protetor quando ativa o sistema renina-angiotensina, resultando em uma regulação negativa. Plasma convalescente, transplante de células-tronco, tratamentos à base de plantas e terapia anti-isquêmica: o plasma convalescente, embora em uso no passado em MERS e SARS, na COVID-19 não há ainda evidências que corroboram a sua eficácia, sendo assim, necessitam de ensaios clínicos randomizados, bem como para as terapias com células mesenquimais e ervas a fim de comprovarem a eficácia e segurança para tratamento da COVID-19. Os autores enfatizam sobre a lesão cardíaca generalizada causada nesta doença e assim pacientes com lesão prévia possuem um mau prognóstico. Ao se avaliar e reconhecer o início da insuficiência cardíaca, deve ser direcionada a atenção para as causas que levam à descompensação. Principalmente àquelas que poderiam ser gerenciadas e corrigidas imediatamente, como síndrome coronariana aguda e arritmias rápidas graves.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, observou-se que os autores descrevem a partir de uma abrangente revisão da literatura, e sempre discutindo de forma crítica os achados, sobre a fisiopatologia (com ênfase em lesões cardíacas e pulmonares) e biomarcadores que configuram dados importantes a serem reconhecidos em pacientes com a COVID-19 e que ajudam na realização de um manejo precoce desses pacientes a fim de não progredirem para formas mais graves da doença.

INIBIDORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOSTENSINA

REVISÃO NARRATIVA\ *REPÚBLICA DA COREIA*

Trata-se de uma revisão narrativa que identifica estudos sobre inibidores do sistema renina-angiotensina (RAS), utilizados por hipertensos, e a hipótese de esses fármacos serem fatores agravantes para casos severos de COVID-19. A literatura científica indica que essas drogas aumentam a expressão da enzima ECA2, possível via de entrada de SARS-CoV-2 nas células humanas. Contudo, há um intenso debate se essas suposições realmente implicam em agravamento dos casos de COVID-19. Com base nos resultados de diversos estudos, os autores argumentam que: 1) a prevalência de hipertensão em pacientes em condições severas de COVID-19 se dá em função da idade avançada, e não pelo uso dessas drogas; 2) há evidências de que inibidores de RAS possivelmente promovam efeito protetor contra casos severos de COVID-19; 3) a interrupção da administração de inibidores de RAS pode elevar a pressão dos pacientes e implicando em possíveis complicações cardiovasculares. Na inexistência de evidências claras sobre o papel de anti-hipertensivos nos agravos do quadro de COVID-19, os autores sugerem a manutenção dos fármacos, e em caso de acometidos por COVID-19, que as doses sejam ajustadas de acordo com cada paciente e que os parâmetros hemodinâmicos e comorbidades associadas sejam constantemente monitorados. Esses procedimentos defendidos pelos autores (membros da Sociedade de Hipertensão Coreana) endossam as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Uma análise crítica permite observar que o estudo tem relevância, pois reúne uma série de evidências sobre um tema contraditório e extensamente debatido na atualidade. Uma fragilidade, é a ausência dos critérios utilizados para a busca de estudos, assim como não há indicação das bases pesquisadas.

TEICOPLANINA, HIDROXICLOROQUINA, LOPINAVIR/ RITONAVIR, ARBIDOL, RIBAVIRINA E CORTICOSTEROIDES

REVISÃO NARRATIVA\ *IRÃ*

Neste artigo, os autores fazem o levantamento de possíveis tratamentos para a COVID-19, sobretudo baseado em experiências anteriores com SARS-CoV e MERS-CoV. Mencionam vários tratamentos, principalmente: Teicoplanina, que atua nos estágios iniciais do ciclo de vida do vírus, bloqueando a liberação do genoma do RNA viral e o ciclo de replicação do vírus. Em pacientes com COVID-19, a hidroxicloroquina diminui a resposta inflamatória e a tempestade de citocinas, mas a overdose causa toxicidade e mortalidade. Inibidores da neuraminidase, como oseltamivir, peramivir e zanamivir, são inválidos para SARS-CoV-2 e não são recomendados para tratamento, mas inibidores de protease como lopinavir/ritonavir inibem a progressão da doença por MERS-CoV e podem ser úteis para pacientes da COVID-19 e, em combinação com o Arbidol, tem um efeito antiviral direto na replicação precoce do SARS-CoV. A ribavirina reduz as concentrações de hemoglobina em pacientes com complicações respiratórias e o remdesivir melhora os sintomas respiratórios. O uso de ribavirina em combinação com lopinavir/ritonavir em pacientes com SARS-CoV reduz a síndrome do desconforto respiratório agudo e a mortalidade, que tem um efeito protetor significativo com a adição de corticosteroides. O favipiravir aumenta a recuperação clínica e reduz os problemas respiratórios e tem um efeito antiviral mais forte que o lopinavir/ritonavir. Atualmente, os autores recomendam que o melhor tratamento para pacientes com COVID-19 deve ser um inibidor da ECA2 e uma droga com potencial redutor de complicações clínicas, como o favipiravir, além de hidroxicloroquina e corticosteroides.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação de revisões narrativas. Os autores fazem um extenso levantamento da literatura sobre o tratamento de infecções por coronavírus que poderiam ser usadas no tratamento da COVID-19, mencionando inclusive dosagem e posologia, mas é importante ressaltar que nenhuma droga foi comprovadamente eficaz para o tratamento da COVID-19, sendo necessário aguardar o resultado de ensaios clínicos em andamento.

REFERÊNCIAS

1. Michelson M, Chow T, Martin N, Ross M, Tee A, Minton S. **Ocular toxicity and Hydroxychloroquine: A Rapid Meta-Analysis**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.28.20083378
2. Osborne V, Davies M, Dhanda S, Roy D, Lane S, Evans A, Shakir A. **Systematic benefit-risk assessment for the use of chloroquine or hydroxychloroquine as a treatment for COVID-19: Establishing a framework for rapid decision-making**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20093989
3. Veronese N, Demurtas J, Yang L, Tonelli R, Barbagallo M, Lopalco P, *et al.* **Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature**. Front Med (Lausanne). 2020 Apr 24;7:170. doi: 10.3389/fmed.2020.00170.
4. Yang TH, Chou CY, Yang YF, Yang YP, Chien CS, Yarmishyn AA, *et al.* **Systematic Review and Meta-analysis of the Effectiveness and Safety of Hydroxychloroquine in COVID-19**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.05.07.20093831. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/12/2020.05.07.20093831.abstract
5. Bean D M, Kraljevic Z, Searle T, *et al.* **ACE-inhibitors and Angiotensin-2 Receptor Blockers are not associated with severe SARS-COVID19 infection in a multi-site UK acute Hospital Trust**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056788.
6. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, Avila K, *et al.* **Clinical course of severe and critical COVID-19 in hospitalized pregnancies: a US cohort study**. Am J Obstet Gynecol MFM [Internet]. 2020; Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7202902
7. Adams D, Alshaban F. **COVID-19 cases are less prevalent in countries where malaria is endemic, suggesting a role for anti-malarial drugs as prophylaxis**. Eye reports. 2020;6:1. http://dx.doi.org/10.16964/er.v6i1.100
8. Hong KS, Lee KH, Chung JH, Shin KC, Choi EY, Jin HJ, *et al.* **Clinical Features and Outcomes of 98 Patients Hospitalized with SARS-CoV-2 Infection in Daegu, South Korea: A Brief Descriptive Study**. Yonsei Med J. 2020 May;61(5):431-437. doi: 10.3349/ymj.2020.61.5.431.
9. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, *et al.* **Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units**. JAMA Pediatrics [Internet]. 11 de maio de 2020 [citado 13 de maio de 2020]; Disponível em: https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948
10. Alalwan AA, Taher A, Alaradi AH. **A Hemodialysis Patient with Severe COVID-19 Pneumonia**. Cureus 12(5): e7995. DOI 10.7759/cureus.7995
11. Dogan L, Kaya D, Sarikaya T, Zengin R, Dincer A, Ozkan Akinci I, Afsar N. **Plasmapheresis treatment in COVID-19–related autoimmune meningoencephalitis: Case series**. Brain, Behavior, and Immunity (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.022
12. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. **A Case of Coronavirus Disease 2019 With Concomitant Acute Cerebral Infarction and Deep Vein Thrombosis**. Front. Neurol. 11:296. doi: 10.3389/fneur.2020.00296
13. Geng YJ, Wei ZY, Qian HY, Huang J, Lodato R, Castriotta RJ. **Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019**. Cardiovasc Pathol. 2020 Apr 17;47:107228. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107228. [Epub ahead of print] Review.

14. Park S, Lee HY, Cho EJ, Sung KC, Kim J, Kim D-H, *et al.* **Is the use of RAS inhibitors safe in the current era of COVID-19 pandemic? Clin Hypertens [Internet]**. 2020;26(11):1–5. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7202902

15. Yousefi B, Valizadeh S, Ghaffari H, Vahedi A, Karbalaei M, Eslami M. **A global treatments for coronaviruses including COVID-19**. J Cell Physiol [Internet]. 2020 May 11;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1002/jcp.29785

16. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 15:página 1-página 39

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (14 de maio de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 13/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04385849/ EUA	Produto biológico	N-803 (Complexo de super agonista humano interleucina-15)	Placebo	Ainda não recrutando	13/05/2020	ImmunityBio, Inc.
2	NCT04386252/ EUA	Imunoterapia	AV-COVID-19 (Vacina consistindo em células dendríticas autólogas carregadas com antígenos da SARS-CoV-2)	Vacina com ou sem GM-CSF	Ainda não recrutando	13/05/2020	Aivita Biomedical, Inc.
3	NCT04386616/ EUA	Produto biológico	MSTT1041A (Astegolimab); UTTR1147A	Placebo	Ainda não recrutando	13/05/2020	Genentech, Inc.
4	NCT04386850/ Irã	Suplemento de dieta	Vitamina D em casos confirmados	Vitamina D como profilaxia	Recrutando	13/05/2020	Tehran University of Medical Sciences; Boston University
5	NCT04386239/ Itália	Produto biológico	Sarilumabe	Sem comparador	Ainda não recrutando	13/05/2020	ASST Fatebenefratelli Sacco
6	NCT04386447/ Itália	Terapia endócrina	Ocitocina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	13/05/2020	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; University of Parma
7	NCT04387240/ Arábia Saudita	Antimalárico	Artemisinina/Artesunato	Placebo	Ainda não recrutando	13/05/2020	Princess Nourah Bint Abdulrahman University
8	NCT04387409/ Alemanha	Imunoterapia	VPM1002 (vacina que é um desenvolvimento adicional da antiga vacina BCG)	Placebo	Ainda não recrutando	13/05/2020	Vakzine Projekt Management GmbH; FGK Clinical Research GmbH
9	NCT04386070/ Multicêntrico	Antivirais; Antimalárico	Lopinavir/ ritonavir; Hidroxicloroquina; Lopinavir/ ritonavir + Hidroxicloroquina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	13/05/2020	University of Birmingham
10	NCT04385836/ Arábia Saudita	Produto biológico	Alfa-1 antitripsina	Placebo	Recrutando	13/05/2020	Ministry of Health, Saudi Arabia

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/20	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19 Brasil II: Pacientes Graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/20	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/20	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-INI/FIOCRUZ

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
5	01/04/20	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/20	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/20	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/20	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/20	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/20	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
11	04/04/20	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/20	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/20	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/20	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) — Brace Corona trial	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
15	04/04/20	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/20	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/20	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/20	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
20	08/04/20	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/ FIOCRUZ Minas
21	11/04/20	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/20	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/20	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
24	14/04/20	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de infecção pelo novo Coronavírus 2019 (SARS-CoV-2)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
27	17/04/20	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/20	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/20	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG
30	18/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/20	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/20	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
34	27/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de celulas-tronco mesenquimais em pacientes com Covid-19.	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul — HCPA/UFRGS
35	30/04/2020	Avaliação das Características Clínicas, Laboratoriais e Prognóstico de Pacientes com Lesão Cardíaca Infectados pelo COVID-19 ou Cardiotoxicidade pelo Tratamento com Hidroxicloroquina ou Azitromicina: CORONAHEART Registry	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — HCFMUSP
36	04/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antônio Prudente Hospital A. C. Camargo Cancer Center
37	04/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
38	04/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com Covid-19 e preditores de gravidade: Ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência — SP
39	07/05/2020	Monitorização dos efeitos cardiovasculares da Hidroxicloroquina/Azitromicina em pacientes com COVID-19	Universidade Federal de São Paulo Unifesp

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136